



基于巨噬细胞的药物递送系统在心血管疾病中的诊疗进展

孙帝力, 陈婧, 高金峰, 谭海鹏, 黄浙勇, 王齐兵

引用本文:

孙帝力,陈婧,高金峰,谭海鹏,黄浙勇,王齐兵. 基于巨噬细胞的药物递送系统在心血管疾病中的诊疗进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(5): 857-863.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210462>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

GSDMD介导的细胞焦亡在心血管疾病中的研究进展

Research progress of GSDMD mediated pyroptosis in cardiovascular diseases

中国临床医学. 2022, 29(2): 267-272 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20202138>

右美托咪定对心血管保护作用的研究进展

Progress of cardiovascular protective effects of dexmedetomidine

中国临床医学. 2022, 29(1): 111-117 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210890>

血小板及其膜仿生学在动脉粥样硬化中的应用进展

Application of platelet and its membrane biomimetics in atherosclerosis

中国临床医学. 2019, 26(4): 631-634 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190266>

外周血CD4+CD25+Foxp3+调节性T细胞水平与心血管病变的相关性

Correlation between serum CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells and cardiovascular diseases

中国临床医学. 2017, 24(4): 656-661 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170004>

胚胎来源巨噬细胞的起源及其在肝脏中功能的研究进展

Research progresses of ontogeny and function of embryonic stem cell-derived macrophages in liver

中国临床医学. 2018, 25(1): 123-128 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170249>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210462

· 综述 ·

基于巨噬细胞的药物递送系统在心血管疾病中的诊疗进展



孙帝力, 陈 婧, 高金峰, 谭海鹏, 黄浙勇, 王齐兵*
复旦大学附属中山医院心内科, 上海市心血管病研究所, 上海 200032

引用本文 孙帝力, 陈 婧, 高金峰, 等. 基于巨噬细胞的药物递送系统在心血管疾病中的诊疗进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(5): 857-863. SUN D L, CHEN J, GAO J F, et al. Progress of macrophage-based drug delivery systems in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(5): 857-863.

[摘要] 单核/巨噬细胞在心血管疾病(动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注)的炎症过程中起重要作用。炎症发生时, 单核细胞通过整合素与细胞黏附分子(CAMs)的相互作用募集至炎症组织, 靶向炎症部位。直接使用巨噬细胞作为药物载体, 用巨噬细胞膜蛋白工程设计仿生纳米颗粒, 用巨噬细胞膜包裹纳米颗粒, 以及用巨噬细胞外泌体作为药物载体, 均可模拟单核/巨噬细胞的特性实现炎症靶向给药, 对心血管疾病的诊断和治疗有重要价值。本文对基于巨噬细胞的药物递送系统在心血管疾病中的诊断与治疗进展作一综述。

[关键词] 巨噬细胞; 纳米材料; 药物递送系统; 心血管疾病

[中图分类号] R 714.252 [文献标志码] A

Progress of macrophage-based drug delivery systems in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases

SUN Di-li, CHEN Jing, GAO Jin-feng, TAN Hai-peng, HUANG Zhe-yong, WANG Qi-bing*

Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China

[Abstract] Monocytes/macrophages play an important role in the inflammatory process of cardiovascular disease (atherosclerosis, myocardial ischemia-reperfusion). When inflammation occurs, monocytes are recruited into the inflammatory tissue through the interaction of integrins and cell adhesion molecules (CAMs), targeting the inflammatory sites. Using macrophages directly as drug carriers, engineering biomimetic nanoparticles with macrophage cell membrane proteins, encapsulating nanoparticles with macrophage membranes, or using macrophage exosomes as drug carriers to simulate mononuclear/macrophage characteristics for targeted drug delivery, are all of great value in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. This paper reviews the progress macrophage-based drug delivery system in cardiovascular disease.

[Key Words] macrophage; nanomaterial; drug delivery; cardiovascular disease

心血管疾病的负担日益加重, 是造成全球范围内人口因病死亡的主要原因^[1]。慢性炎症参与多种心血管疾病(动脉粥样硬化、心肌梗死)的发生和进展过程^[2]。在动脉粥样硬化过程中, 代谢紊乱(如血脂异常)促进循环单核细胞和内皮细胞的活化和黏附分子的表达, 单核细胞迁移至内皮并转化为巨噬细胞, 巨噬细胞随后活化并产生促炎细胞因子和活性氧, 激活包括内皮细胞在内的邻近

细胞, 进一步促进单核细胞的招募^[3]。心梗发生时, 供血中断, 心脏缺血, 心肌细胞迅速死亡, 发出炎症信号, 中性粒细胞在 24 h 内募集至梗死区, 随后单核细胞募集至梗死区并转化为巨噬细胞发挥作用^[4]。

循环单核细胞由骨髓来源的造血干细胞产生, 可进入组织, 分化为组织巨噬细胞^[5]。炎症发生时, 循环单核细胞离开血流, 迁移到组织中, 在局

[收稿日期] 2021-03-06 [接受日期] 2021-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金(82070281)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82070281).

[作者简介] 孙帝力, 硕士生. E-mail: 20211210009@fudan.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: wang.qibing@zs-hospital.sh.cn

部生长因子、促炎症细胞因子和微生物产物的作用下分化为巨噬细胞^[6]。在心血管疾病患者的炎症过程中,单核巨噬细胞是主要参与细胞,整合素和细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAMs)是2种主要参与分子,整合素与CAMs的相互作用是黏附和转运的主要途径。巨噬细胞由于其特异性靶向能力,成为药物递送的良好载体。巨噬细胞膜仿生纳米颗粒通过模拟选择素或CAMs在炎症性内皮细胞和单核细胞上的相互作用,实现炎症靶向给药^[7]。巨噬细胞来源的外泌体保留了巨噬细胞膜表面的黏附分子,且可以与目标细胞膜融合,是未来理想的药物递送载体^[8]。

基于巨噬细胞的药物递送系统已广泛应用于肿瘤、中枢神经系统疾病、感染等领域中,且在炎症性心血管疾病患者的治疗中有良好的发展前景^[9]。本文对活巨噬细胞载体、巨噬细胞仿生膜载体、巨噬细胞外泌体载体在心血管疾病诊断与治疗中的应用进展作一综述。

1 活巨噬细胞药物递送系统

近年来,循环细胞给药系统由于具有高生物相容性、生物降解性、高载药率、相对较长的半衰期等独特特征,以及与其表面功能相关的靶向能力,成为了纳米技术诊疗平台的新途径^[10]。巨噬细胞广泛存在于各种组织中,经常被招募到病变部位,参与调控各种疾病,如癌症、动脉粥样硬化、感染和自身免疫失调等。此外,巨噬细胞能够有效地吞噬、装载纳米颗粒,在病变部位被多种刺激因素激活,释放包括药物在内的细胞内容物^[10]。由于其具有跨越生物屏障的能力和在低氧区域中携带治疗药物的能力,目前已广泛应用于HIV感染、肿瘤和脑疾病等领域的研究^[11]。炎症是血管疾病和心脏缺血损伤过程中的重要病理生理改变^[7]。单核细胞的募集对动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注等心血管疾病的发展尤为重要,因此活巨噬细胞载药系统在心血管疾病中的应用有良好前景。

在Jackson等^[12]发表的一项专利中,单核细胞被建议作为小药物、核酸或蛋白质的载体,用于治疗动脉粥样硬化、血管炎和血管成形术/支架植入术后再狭窄等心血管病变。该研究发现,用球囊导

管颈动脉剥脱提取大鼠的单核细胞,在体外转染荧光素酶基因后再次经静脉注射于大鼠体内,发现其依然能有效浸润损伤动脉内膜,使大鼠动脉形成再狭窄的情况显著改善。然而,因为可归集到炎症部位的单核细胞数量有限,这种方法的有效性受到了质疑。Gao等^[13]对巨噬细胞膜包裹的ROS反应性纳米颗粒(MM-NPs)和活巨噬细胞装载纳米颗粒(NPs/MAs)治疗动脉粥样硬化进行比较研究,由于巨噬细胞的主动募集作用,NPs/MAs的靶向效率高于MM-NPs。然而,活巨噬细胞内载药的方法有一定局限性,如:药物装载到巨噬细胞中可能引起细胞毒性并影响巨噬细胞功能,巨噬细胞释放药物速度缓慢,以及药物被巨噬细胞内酶降解等^[14]。因此,活巨噬细胞载药系统治疗心血管系统疾病仍待改进,并具有较大发展空间。

2 巨噬细胞仿生膜药物递送系统

为了弥补活细胞药物递送系统的不足,研究者开发了模拟天然细胞功能和行为的细胞膜仿生纳米颗粒,将天然细胞(如红细胞、血小板和白细胞)的生物学特征转移到合成的纳米颗粒来实现生物模拟^[15]。基于细胞膜的纳米颗粒(CMBNPs)可以伪装成自体细胞,逃避免疫系统的清除,延长循环时间;同时保留了天然细胞膜的复杂成分,赋予纳米颗粒有利于靶向病变的生物学功能^[16]。基于细胞膜的纳米颗粒大致可分为2类:采用自底向上法将细胞膜表面蛋白整合到脂质体上形成细胞膜蛋白工程脂质体;采用自上而下法制成细胞膜包裹的纳米颗粒。

2.1 巨噬细胞膜蛋白工程脂质体 CAMs是炎症标志物,其过表达能促进白细胞的黏附。Molinaro等^[17]利用白细胞自然靶向炎症内皮而不受损伤的特性设计了白细胞仿生载体,其表面具有CAMs/选择素配体,如抗血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、抗细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、唾液酸Lewis X、P-选择素糖蛋白配体1(P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1)、淋巴细胞功能相关抗原1(lymphocyte function related antigen 1, LFA-1)及抗氧化低密度脂蛋白

受体 (low density lipoprotein receptor, LOX-1), 可以模拟白细胞的趋向性, 选择性向病变组织运送药物。De Bittencourt Jr 等^[18] 设计了1种含有抗 VCAM-1 抗体和前列腺素 A2 (prostaglandin A2, PGA2) 且带负电荷的脂质体药物制剂 (LipoCardium), 其通过与动脉粥样斑块中的内皮细胞和泡沫巨噬细胞中高表达的 VCAM-1 结合, 将环戊酮前列腺素 (cyclopentanone prostaglandin, CP-PGs) 传递到激活的血管内皮细胞内, 造成核内转录因子 κ B (NF- κ B) 依赖的炎症和促增殖基因下调, 具有抗炎、抗增殖、抗胆固醇生成和细胞保护作用。Li 等^[19] 设计了靶向 LOX-1 的无创成像探针, SPECT/CT 和 MRI 显示, 其能与小鼠主动脉弓动脉粥样硬化斑块特异性结合。Robbins 等^[20] 设计了1种白细胞聚合物小体, 经生物素-亲和素的化学方法将 Lewis X (PSGL-1 类似物) 或抗 ICAM-1 抗体 (LFA-1 类似物) 2种配体滴定到脂质小泡表面来模拟白细胞, 结果表明该聚合物小体具有白细胞黏附特性, 可以有效聚集于炎症部位。Yang 等^[21] 研究表明, 靶向 VCAM-1 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ SiO_2 (FITC) 纳米颗粒能特异性聚集于细胞表面, 通过结合 VCAM-1 高效地进入内皮细胞。FITC 可以作为探针应用于 MRI, 在心血管疾病 (如动脉粥样硬化和血栓形成) 的临床诊断中有良好前景。

工程脂质体技术实际上为人工细胞外囊泡模拟。也可直接对外泌体进行修饰, 称为工程外泌体技术, 通过对外泌体进行表面修饰, 改善外泌体在体内的稳定性、药代动力学特征和生物分布情况^[22]。外泌体是细胞间通讯的重要组成部分, 功能为传递细胞保护、免疫调节和促血管生成信号, 在心血管疾病的治疗中有良好的应用前景^[23]。然而, 未修饰的外泌体半衰期很短, 在静脉给药后迅速被肝脏和脾脏中的网状内皮系统 (RES) 吞噬, 缺乏归巢能力^[24]。近年来, 研究者们通过基因工程、化学偶联和脂质组装技术来增强外泌体的靶向性, 并应用于肿瘤、脑疾病等领域。然而, 这些技术方法复杂、效率低下, 可能受疾病相关生物学屏障、靶点数量和可及性、合成物稳定性和其表面配体密度等方面影响^[25]。Zhang 等^[26] 采用更简单且比化学和遗传技术更有效的膜融合技术, 即用单核细胞膜

修饰间充质干细胞来源的外泌体 (MSC-Exos), 来模拟单核细胞的炎症靶向特征, 合成后的杂化膜兼具外泌体和白细胞的特征, 可与受损的内皮细胞和心肌细胞结合并内化, 进而发挥作用。单核细胞模拟-激发外泌体显著提高了间充质干细胞来源的外泌体对损伤心肌的归巢效率, 成为仿生颗粒药物递送系统的新平台, 促进了心肌再生治疗技术的发展。

2.2 巨噬细胞膜包裹的纳米颗粒 膜蛋白工程脂质体所采取的自底向上法存在局限性, 目前化学偶联方法仍无法在纳米载体表面重现细胞膜的复杂性, 而且在纳米载体表面添加多个基因需要复杂的合成路线和纯化方案^[27]。细胞膜包裹纳米颗粒技术提供了一种简单的自上而下法设计纳米载体的方法, 通过在纳米载体表面直接高效复制生物界面实现其复杂功能^[28]。虽然大多数细胞特异性靶向功能是通过偶联已知配体来实现的, 但细胞膜包裹纳米颗粒可利用母细胞固有的同型或异型黏附特性来进行药物靶向, 而避免了选择外部靶向配体的困难^[29]。提取的细胞膜具有其母细胞的固有特征, 使其包裹的纳米颗粒循环时间更长, 具有主动靶向能力和发生免疫反应的能力^[30]。

Parodi 等^[31] 首先提出, 巨噬细胞膜 (白细胞膜) 包裹的纳米颗粒 (LLV) 通过自我识别机制延迟吞噬细胞的摄取, 随后结合于炎症内皮, 避开溶酶体途径, 顺利通过血管内皮屏障。LLV 在体内稳定性强, 能延长纳米颗粒的循环时间, 增加药物在肿瘤中的积累。程立婷等^[32] 利用巨噬细胞膜表面的 $\alpha 4\beta 1$ 整联蛋白与病灶处 VCAM-1 的高度亲和特性, 设计并制备了一种靶向动脉粥样硬化病灶的核/壳纳米颗粒细胞膜仿生递药系统 (MPLNPs), 并证明 MPLNPs 能有效识别靶细胞及体内靶组织。巨噬细胞膜不仅可以包裹聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒, 而且有包裹脂质体等其他递药载体的潜力, 负载小分子、生物大分子药物和示踪探针等, 为动脉粥样硬化及其他炎症性疾病的诊断和治疗奠定基础。巨噬细胞膜包裹策略可以使 NPs 从 RES 中逃逸并靶向炎症组织, NPs 中负载的药物在炎症组织中积累, 导致局部 ROS 过度生成而释放, 从而达到治疗目的。此外, 由于巨噬细胞膜抗原

(TNFR2、CD36、CCR2)的存在,巨噬细胞膜包裹的NPs能与多种在动脉粥样硬化病变中发挥重要作用的促炎细胞因子和趋化因子有效结合,从而缓解炎症反应。然而,细胞膜包裹纳米颗粒所采取的自上而下法也有其局限性,例如物理参数(合成物的尺寸和同质性)较难控制、包封问题、能否装载不同化学性质(亲水、两亲性、亲脂性)的分子,同时目前难以建立标准化的制备和储存方案^[33],这是进一步研究的方向。

Molinaro等^[33]将自底向上法和自上而下法2种策略结合,提出了白细胞小体概念。白细胞小体是一种仿生囊泡,通过将白细胞膜蛋白整合到合成的磷脂双分子层中制成,其保留了白细胞的炎症血管趋向性,优先向炎症组织聚集,减少中性粒细胞浸润,减轻局部炎症,预防组织损伤,且具备装载药物和造影剂的潜力,有望成为诊断及治疗炎症性疾病(如类风湿关节炎、癌症、炎症性肠病)的有效递送平台。Martinez等^[34]发现,白细胞小体在动脉粥样硬化小鼠中对炎症血管病变的靶向性比对照组增加了4倍,并证明白细胞小体可以通过其表面CD45和LFA-1的表达靶向动脉粥样硬化斑块中活化的血管内皮。炎症分子成像已成为评估人体细胞和分子事件的工具。依赖于在巨噬细胞中被动积累或其表面修饰有可被巨噬细胞识别的成分,靶向炎症的纳米颗粒可应用于磁共振成像。巨噬细胞成像已在动脉粥样硬化、主动脉瘤、心肌缺血再灌注、心肌炎等心血管疾病的诊断中广泛应用^[35]。而白细胞小体中磷脂骨架的多功能性便于造影剂的加入,其独特的靶向机制使其有望应用于临床影像学检查。Boada等^[36]发现,包裹雷帕霉素的仿生药物载体不仅能抑制小鼠主动脉组织中巨噬细胞的增殖,减缓动脉粥样硬化进展,而且能够降低MMP活性、减少炎症细胞因子释放,进而减少巨噬细胞、粒细胞的趋化信号发出,从而降低雷帕霉素的毒性。

3 巨噬细胞外泌体药物递送系统

外泌体是活细胞分泌的囊泡,具有脂质双层结构,可通过电穿孔、共孵育、超声、皂素处理、密度梯度离心法和冻融挤压等方法加载药物。此外,

外泌体膜表面表达多种蛋白质,通过细胞间信号通路及与远端受体细胞结合,选择性进入靶细胞。外泌体是内源性载体,具有高度生物相容性和多功能特性,有望成为药物传递系统、免疫治疗和精准医疗的新方法^[37]。

外泌体可由不同类型的细胞释放,如巨噬细胞、树突状细胞、肿瘤细胞、间充质干细胞、上皮细胞、肥大细胞、内皮祖细胞、血小板、淋巴细胞和成纤维细胞。外泌体膜富含脂质筏、胆固醇、鞘磷脂和神经酰胺,并含有多种跨膜蛋白,其性质和丰度取决于细胞来源。不同组织细胞分泌的外泌体运输不同的生物成分,具有不同的生物学作用^[37]。最近研究^[38]表明,巨噬细胞来源的外泌体由于表面存在趋化因子受体而表现出靶向炎症部位的能力。目前,巨噬细胞来源的外泌体被作为紫杉醇(PTX)^[39]、阿霉素(Dox)^[39]、氧化氢酶^[40]和脑源性神经营养因子(BDNF)^[41]等药物的传递载体。巨噬细胞来源的外泌体通过其表面表达的LFA-1和在大多数癌细胞中过表达的ICAM-1靶向癌细胞和炎症组织^[42],因此推测其对心血管疾病的炎症部位也有类似的靶向性。

除了特殊的靶向能力,外泌体保留了来自母细胞的内容物(如RNA、DNA、蛋白质和其他小分子),从而继承了母细胞的固有功能,可直接用于疾病治疗^[44]。有研究^[45]表明,M2型巨噬细胞可分泌抗炎细胞因子,如白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-1Ra(IL-1Ra)、转化生长因子 β (TGF- β)等,提示M2型巨噬细胞来源的外泌体具有抗炎作用。Wu等^[46]用电穿孔技术将荧光剂5-氨基酮戊酸己酯盐酸盐(HAL)加载到M2型巨噬细胞来源外泌体中,获得含HAL的M2外泌体(HAL@M2 Exo)。HAL@M2 Exo可通过M2型巨噬细胞来源外泌体表面的趋化因子受体与动脉粥样硬化部位的炎症内皮细胞结合,随后滚动、黏附,穿过内皮细胞层,最终在病变中积累;炎症细胞摄取HAL@M2 Exo导致抗炎细胞因子和HAL释放;HAL启动随后的生物合成和血红素代谢,产生一氧化碳(CO)和胆红素。抗炎细胞因子联合一氧化碳和胆红素可明显减轻动脉粥样硬化病变中的炎症反应。同时,血红素生物合成途径中的中间体原

卟啉 IX (Pp IX) 可进一步用于动脉粥样硬化的荧光成像和病变进展追踪。

然而, 由于外泌体是细胞来源的囊泡, 其生物发生、组成及其在生理和病理条件下的作用较为复杂, 为其临床应用带来挑战。而且, 外泌体携带脂质、蛋白质、遗传物质等重要信息, 将药物传递给靶细胞后是否会影响细胞的正常生理活动尚待研究^[47]。评估外泌体的免疫原性、体内相互作用和潜在的不良反应是外泌体药物递送系统发展的关键。

4 小 结

生物纳米材料代表了模仿自然循环细胞的新一代纳米医学, 以此为载体能够延长药物循环时间, 改善药物在炎症细胞和组织中的分布。巨噬细胞作为一种免疫细胞, 可通过感知炎症信号聚集至炎症病变部位, 具有良好的靶向性, 是药物递送的良好载体。活细胞载体循环时间长, 活性、运动性良好、免疫原性低, 具有针对特异部位的靶向性, 制备简单, 有利于大规模推广。然而, 为了维持载体细胞的固有功能, 活细胞载体的载药能力有限, 且活细胞载体的药物控释作用高度依赖于疾病状况、载体细胞和有效载荷。为了实现巨噬细胞载体在心血管领域的应用, 细胞载体的制备流程及其在体内的作用机制亟待研究。

仿生纳米颗粒是表层类似于细胞膜的混合纳米结构, 包括细胞膜包裹的纳米颗粒和用细胞膜蛋白改造的脂质体。这一策略保留了母细胞的生物学特性, 使纳米颗粒具有较长的循环时间和主动靶向能力, 且不易被免疫系统识别。巨噬细胞膜工程脂质体和巨噬细胞膜包裹的纳米颗粒为心血管疾病的靶向治疗提供了支持。这一成功也推动了混合多种细胞膜“混合膜”的发展, 旨在提高包被纳米颗粒的功能特性。“混合膜”继承了每一种母细胞类型的优点, 且功能互补, 比单种膜表现出更好的性能^[48]。使用膜融合技术也可以将巨噬细胞和外泌体融合, 这成为仿生颗粒药物递送系统的新途径。然而, 纳米药物的结构设计往往很复杂, 导致难以进行大量、可重复、安全的制备^[49-50], 这是后续研究的重点。

外泌体表现出特定的靶向器官行为, 在细胞间通讯和物质转运中发挥积极作用。在某些情况下, 外泌体在相隔较远细胞的相互作用中也起关键作用。部分外泌体具有很高的器官趋向性, 是目前纳米给药系统研发的主要方向之一^[22]。巨噬细胞外泌体作为药物载体, 为靶向治疗心血管疾病提供了一个新的途径, 但仍需要大量研究证明其有效性和安全性。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] ROTH G A, JOHNSON C, ABAJOBIR A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1):1-25.
- [2] FIORDELISI A, IACCARINO G, MORISCO C, et al. NFkappaB is a key player in the crosstalk between inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1599
- [3] AIKAWA M, MANABE I, CHESTER A, et al. Cardiovascular inflammation[J]. *Int J Inflam*, 2012, 2012:904608.
- [4] FRANGOGIANNIS N G, SMITH C W, ENTMAN M L. The inflammatory response in myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(1):31-47.
- [5] 董 正, 吴润达, 孙爱军, 等. 巨噬细胞在心肌梗死中作用的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(5):852-856. DONG Z, WU R D, SUN A J, et al. Progress of role of macrophage in myocardial infarction[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2020, 27(5):852-856.
- [6] SHI C, PAMER E G. Monocyte recruitment during infection and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11):762-774.
- [7] JIN K, LUO Z, ZHANG B, et al. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(1):23-33.
- [8] MULCAHY L A, PINK R C, CARTER D R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3:eCollection.
- [9] AIZIK G, GRAD E, GOLOMB G. Monocyte-mediated drug delivery systems for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(4):868-882.
- [10] AGRAHARI V, AGRAHARI V, MITRA A K. Next generation drug delivery: circulatory cells-mediated nanotherapeutic approaches[J]. *Expert Opin Drug*

- Deliv, 2017, 14(3):285-289.
- [11] BURNOUF T, BURNOUF P A, WU Y W, et al. Circulatory-cell-mediated nanotherapeutic approaches in disease targeting[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(5):934-943.
- [12] JACKSON W D, WOOLLARD K J. Targeting monocyte and macrophage subpopulations for immunotherapy: a patent review (2009 - 2013)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24(7):779-790.
- [13] GAO C, HUANG Q X, LIU C H, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2622.
- [14] YOUSEFPOUR P, CHILKOTI A. Co-opting biology to deliver drugs[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2014, 111(9):1699-716.
- [15] SUSHNITHA M, EVANGELOPOULOS M, TASCOTTI E, et al. Cell membrane-based biomimetic nanoparticles and the immune system: immunomodulatory interactions to therapeutic applications[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8:627.
- [16] LI R, HE Y, ZHANG S, et al. Cell membrane-based nanoparticles: a new biomimetic platform for tumor diagnosis and treatment[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(1):14-22.
- [17] MOLINARO R, BOADA C, DEL ROSAL G M, et al. Vascular inflammation: a novel access route for nanomedicine[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2016, 12(3):169-174.
- [18] DE BITTENCOURT JR P I H, LAGRANHA D J, MASLINKIEWICZ A, et al. LipoCardium: endothelium-directed cyclopentenone prostaglandin-based liposome formulation that completely reverses atherosclerotic lesions[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 193(2):245-258.
- [19] LI D, PATEL A R, KLIBANOV A L, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques targeted to oxidized LDL receptor LOX-1 by SPECT/CT and magnetic resonance[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(4):464-472.
- [20] ROBBINS G P, SAUNDERS R L, HAUN J B, et al. Tunable leuko-polymersomes that adhere specifically to inflammatory markers[J]. *Langmuir*, 2010, 26(17):14089-14096.
- [21] YANG H, ZHAO F L, LI Y, et al. VCAM-1-targeted core/shell nanoparticles for selective adhesion and delivery to endothelial cells with lipopolysaccharide-induced inflammation under shear flow and cellular magnetic resonance imaging in vitro[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8:1897-1906.
- [22] ANTIMISIARIS S G, MOURTAS S, MARAZIOTI A. Exosomes and exosome-inspired vesicles for targeted drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(4):218.
- [23] BEI Y H, YU P J, CRETOIU D, et al. Exosomes-based biomarkers for the prognosis of cardiovascular diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998:71-88.
- [24] SMYTH T, KULLBERG M, MALIK N, et al. Biodistribution and delivery efficiency of unmodified tumor-derived exosomes[J]. *J Control Release*, 2015, 199:145-155.
- [25] NOGUEIRA E, GOMES A C, PRETO A, et al. Design of liposomal formulations for cell targeting[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 136:514-526.
- [26] ZHANG N, SONG Y N, HUANG Z Y, et al. Monocyte mimics improve mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle homing in a mouse MI/RI model[J]. *Biomaterials*, 2020, 255:120168.
- [27] LUK B T, ZHANG L. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt B):600-607.
- [28] FANG R H, KROLL A V, GAO W, et al. Cell membrane coating nanotechnology[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(23):e1706759.
- [29] GAO W, ZHANG L. Coating nanoparticles with cell membranes for targeted drug delivery[J]. *J Drug Target*, 2015, 23(7-8):619-626.
- [30] WANG H, LIU Y, HE R, et al. Cell membrane biomimetic nanoparticles for inflammation and cancer targeting in drug delivery[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(2):552-568.
- [31] PARODI A, QUATTROCCHI N, VAN DE VEN A L, et al. Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions[J]. *Nat Nanotechnol*, 2013, 8(1):61-68.
- [32] 程立婷, 李 翀. 靶向动脉粥样硬化病灶的细胞膜仿生递药系统的初步研究[J]. *药学学报*, 2018, 53(2):297-303. CHENG L LI C. A preliminary study on the biomimetic drug delivery system targeting atherosclerotic lesions[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2018, 53(2):297-303.
- [33] MOLINARO R, CORBO C, MARTINEZ J O, et al. Biomimetic proteolipid vesicles for targeting inflamed tissues[J]. *Nat Mater*, 2016, 15(9):1037-1046.
- [34] MARTINEZ J O, MOLINARO R, HARTMAN K A, et al. Biomimetic nanoparticles with enhanced affinity towards activated endothelium as versatile tools for

- theranostic drug delivery[J]. *Theranostics*, 2018, 8(4):1131-1145.
- [35] WEISSLEDER R, NAHRENDORF M, PITTET M J. Imaging macrophages with nanoparticles[J]. *Nat Mater*, 2014, 13(2):125-138.
- [36] BOADA C, ZINGER A, TSAO C, et al. Rapamycin-loaded biomimetic nanoparticles reverse vascular inflammation[J]. *Circ Res*, 2020, 126(1):25-37.
- [37] LI M, LI S, DU C, et al. Exosomes from different cells: characteristics, modifications, and therapeutic applications[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207:112784.
- [38] KIM H, WANG S Y, KWAK G, et al. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(20):1900513.
- [39] KIM M S, HANEY M J, ZHAO Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(3): 655-664.
- [40] HANEY M J, KLYACHKO N L, ZHAO Y, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. *J Control Release*, 2015, 207:18-30.
- [41] RUFINO-RAMOS D, ALBUQUERQUE P R, CARMONA V, et al. Extracellular vesicles: novel promising delivery systems for therapy of brain diseases [J]. *J Control Release*, 2017, 262:247-258.
- [42] HANEY M J, ZHAO Y, JIN Y S, et al. Macrophage-derived extracellular vesicles as drug delivery systems for triple negative breast cancer (TNBC) therapy[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(3): 487-500.
- [43] LEKSHMI K M, CHE H L, CHO C S, et al. Drug- and gene-eluting stents for preventing coronary restenosis [J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(1):14-27.
- [44] CHOO Y W, KANG M, KIM H Y, et al. M1 Macrophage-derived nanovesicles potentiate the anticancer efficacy of immune checkpoint inhibitors[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9):8977-8993.
- [45] RAIMONDO T M, MOONEY D J. Functional muscle recovery with nanoparticle-directed M2 macrophage polarization in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(42):10648-10653.
- [46] WU G, ZHANG J, ZHAO Q, et al. Molecularly engineered macrophage-derived exosomes with inflammation tropism and intrinsic heme biosynthesis for atherosclerosis treatment[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(10):4068-4074.
- [47] LU M, HUANG Y Y. Bioinspired exosome-like therapeutics and delivery nanoplatfoms[J]. *Biomaterials*, 2020, 242:119925.
- [48] AI X Z, WANG S Y, DUAN Y O, et al. Emerging approaches to functionalizing cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Biochemistry*, 2021, 60(13):941-955.
- [49] BRUSINI R, VARNA M, COUVREUR P. Advanced nanomedicines for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 157:161-178.
- [50] 秦黎黎, 秦 瑶, 卢天凤. 纳米材料作为药物载体在运动性损伤修复中的应用[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2021, 42(2): 271-277. QIN L L, QIN Y, LU T F. Application of nanomaterials as drug carrier in the athletic injury repair[J]. *Journal of Tongji University(Medical Science)*, 2021, 42(2): 271-277.

[本文编辑] 姬静芳